

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/000292 A1 = 1/1213

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/16,  
31/14, 31/375, A23L 1/30, 1/305, 1/302, A61K 47/00,  
A23K 1/16, A61P 1/16, 3/02, 9/00, 25/28, A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006387

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Juni 2003 (17.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 27 793.1 21. Juni 2002 (21.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OFTRING, Alfred  
[DE/DE]; Im Röhrich 49, 67098 Bad Dürkheim (DE).  
HABICH, Andreas [DE/DE]; Martinskirchweg 26, 67346  
SPEYER (DE). GUTH, Felicitas [DE/DE]; Burgstrasse  
44, 68165 Mannheim (DE).

(74) Anwalt: KINZEBACH, Werner; Reitstötter, Kinzebach  
& Partner (Gbr), Patentanwälte, Sternwartstrasse 4, 81679  
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING STABILISED CHOLINE ASCORBATE

(54) Bezeichnung: STABILISIERTE CHOLINASCORBAT ENTHALTENDE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to compositions comprising stabilised choline ascorbate, characterised in comprising an effective amount of an adjunct which reduces the colouring tendency of the composition. The invention further relates to a method for production of said stabilised compositions and use thereof in foodstuffs or animal feed or human and animal food complements or medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine wirksame Menge eines die Verfärbungsneigung der Zusammensetzung verringermenden Zusatzes enthalten; Verfahren zur Herstellung dieser stabilisierten Zusammensetzungen und deren Verwendung in Nahrungs- oder Futtermitteln bzw. Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel oder Arzneimitteln.

WO 2004/000292 A1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### Stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung

Die Erfindung betrifft stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Nahrungs- und Futtermitteln sowie Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln.

Cholin  $\{[(\text{H}_3\text{C})_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}]\text{OH}^-\}$  ist der basische Bestandteil der Phospholipide vom Phosphoglyceridtyp und im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Cholin fungiert als wichtiger Faktor bei biochemischen Prozessen, z.B. bei Methylierungen. Sein Mangel führt bei Tieren zur Bildung der Fettleber.

Cholin wird hauptsächlich in Form von Cholinchlorid oder Cholinbitartrat in Arzneipräparaten gegen Arterienverkalkung und Leberparenchymschäden eingesetzt. In der Tierernährung stellt Cholinchlorid einen bedeutenden Futtermittelzusatzstoff dar.

Cholinsalze organischer Säuren, wie z.B. das oben genannte Cholinbitartrat, oder Cholinsalicylat, Cholinhydrogencitrat sowie Cholinascorbat werden u.a. beschrieben in EP-A-0 812 821.

Cholinascorbat zeichnet sich dadurch aus, dass es zwei für die Human- und Tierernährung wichtige Wirkstoffe - Cholin und L-Ascorbinsäure (Vitamin C) - in einem Molekül vereinigt.

Die Synthese des Cholinascorbats ist in der US-A-2, 823, 166, der CH 490322 sowie der FR 1, 242,805 beschrieben. Die Synthese eines besonders reinen, kristallinen Cholinascorbats wird in der DE-A-101 090 73 beschrieben.

Ein besonderes Problem des Cholinascorbats ist seine eingeschränkte thermische und oxidative Stabilität, die sich insbesondere nach gewisser Zeit, unter anderem durch Auftreten von Verfärbungen äußert. So zeigt festes Cholinascorbat beispielsweise bei 40°C und Anwesenheit von Luftfeuchte bereits nach wenigen Tagen an der Oberfläche eine bräunliche Farbe. Ähnliche unerwünschte Verfärbungen beobachtet man nach einiger Zeit in Cholinascorbatlösungen.

Dagegen sind andere Cholinsalze, wie z.B. das Cholinbitartrat, aber auch L-Ascorbinsäure sowie andere Salze, wie z.B. Natriumascorbat, deutlich farbstabiler.

Über diese Zersetzungsreaktionen des Cholinascorbats ist wenig bekannt. Es ist gegebenenfalls davon auszugehen, dass durch die Anwesenheit des quartären Ammonium(Cholin-) Gegenions oxidative Folgereaktionen im Ascorbinsäure-Molekülteil beschleunigt werden bzw. durch thermische Eliminierungen freigesetzte Aminosäurekomponenten ebenfalls intensiv gefärbte Folgeprodukte von Ascorbinsäure verursachen.

Diese farbliche Instabilität des Cholinascorbats ist beispielsweise für seine Verwendung in Vitaminformulierungen prohibitiv.

10 Kurze Beschreibung der Erfindung:

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein stabiles Cholinascorbat bereitzustellen, welches die oben beschriebenen Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist. Überraschenderweise gelingt dies bereits durch Zusatz relativ geringer Mengen von stabilisierenden Additiven (Zusätzen) zu Cholinascorbat in festem, geschmolzenem oder flüssigem Zustand.

Ein erster Gegenstand der Erfindung betrifft stabilisierte, Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine wirksame Menge eines die Verfärbungsneigung der Zusammensetzung verringernenden Zusatzes enthalten.

Eine „Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung“ im Sinne vorliegender Erfindung umfasst alle Zusammensetzungen, die Cholinascorbat und/oder eine ascorbathaltige Cholin-salzmischung aus einem von Cholinascorbat verschiedenen Cholinsalz mit Ascorbinsäure und/oder einem Salz der Ascorbinsäure enthalten. Diese ascorbathaltigen Cholinsalzmischungen können grundsätzlich Cholinsalz und Ascorbinsäure bzw. Ascorbinsäuresalz in beliebigem molaren Verhältnis enthalten, wie z.B. 1:3 bis 3:1 oder 1:2 bis 2:1; bevorzugt sind aber im wesentlichen äquimolare Mischungsverhältnisse.

Die Eignung als erfindungsgemäßer stabilisierender Zusatz ist in einfacher Weise bestimmbar, indem man eine Cholinascorbat-Lösung bzw. eine Lösung, hergestellt aus einer ascorbathaltigen Cholinsalzmischung, umfassend ein von Cholinascorbat verschiedenes Cholinsalz mit Ascorbinsäure und/oder einem Ascorbinsäuresalz, unter standardisierten Bedingungen in Gegenwart des stabilisierenden Zusatzes auf ihre Verfärbungsneigung testet.

Vorzugsweise umfasst der Zusatz wenigstens einen Stabilisator, der bewirkt, dass eine 50 Gew.-%ige methanolische Lösung von Cholinascorbat bzw. einer der wie oben beschriebenen Cholin salzmischung, in Gegenwart einer bestimmten Menge des Stabilisators, wie z.B. 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, unter Standardbedingungen (Erwärmen auf eine Temperatur von 65°C, über einen Zeitraum von 7 Stunden)

- i) eine Farbzahl nach Gardner (bestimmt nach DIN-ISO 4630 bzw. ASTM D 1544-80) von < 6,3, vorzugsweise < 5, insbesondere 0,05 bis 3 oder 0,1 bis 2 und/oder
- ii) eine Farbzahl nach Hazen (bestimmt nach DIN-ISO 6271 bzw. ASTM D 1045-68, ASTM D 263-49 oder ASTM D 1209-69) von < 1000, vorzugsweise < 980, insbesondere 10 bis 400 oder 20 bis 350 oder 25 bis 300, aufweist.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst der Zusatz wenigstens einen Stabilisator, der bewirkt, dass eine 10 Gew.-%ige wässrig-methanolische (vorzugsweise 1:1 v/v) Lösung von Cholinascorbat bzw. eine Mischung wenigstens eines von Cholinascorbat verschiedenen Cholin salzes mit Ascorbinsäure und/oder einem Ascorbinsäuresalz in Gegenwart einer bestimmten Menge des Stabilisators, wie z. B. 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, unter Standardbedingungen (Erwärmen auf eine Temperatur von 65°C, über einen Zeitraum von 7 Stunden).

- i) eine Farbzahl nach Gardner (bestimmt nach DIN-ISO 4630 bzw. ASTM D 1544-80) von < 2,0, vorzugsweise < 1,5, insbesondere 0,05 bis 1,5 oder 0,1 bis 1,0 und/oder
- ii) eine Farbzahl nach Hazen (bestimmt nach DIN-ISO 6271 bzw. ASTM D 1045-68, ASTM D 263-49 oder ASTM D 1209-69) von < 300, vorzugsweise < 250, insbesondere 10 bis 150 oder 20 bis 100 oder 25 bis 50, aufweist.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind auch Stabilisatoren geeignet, welche ein negativeres Redoxpotential als Ascorbinsäure aufweisen.

Erfindungsgemäß brauchbare Stabilisatoren sind in den stabilisierten Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 0,05 bis 30 Mol-%, vorzugsweise etwa 0,1 bis 15 Mol-% oder 0,5 bis 10 Mol-%, jeweils bezogen auf den molaren Gehalt an Cholinascorbat, bzw. an einem davon verschiedenen Cholin salz (bei Verwendung einer ascorbathaltigen Cholin salzmischung) enthalten.

Vorzugsweise ist der Stabilisator ausgewählt unter schwefelhaltigen, phosphorhaltigen oder borhaltigen Verbindungen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten; Vitaminen und Vitamin-Vorläufern und -Derivaten; Naturstoffgemischen; hydroxy- oder alkoxyaromatischen Verbindungen; oder Gemischen davon.

5

Der schwefelhaltige Stabilisator ist insbesondere ausgewählt unter Cystein, Cystin, N-Acetylcystein, Thioglycolat, Glutathion, Dihydroliponsäure, Liponsäure, Natriumdisulfid, Methionin und Thioharnstoff; sowie gegebenenfalls Salze dieser Verbindungen.

- 10 Der phosphorhaltige Stabilisator ist insbesondere ausgewählt unter Phosphoriger und Hypophosphoriger Säure, sowie Salze davon

Der borhaltige Stabilisator ist insbesondere Phenylboronsäure und deren Salze

- 15 Die stabilisierende Carbonsäure oder dessen Derivat ist insbesondere ausgewählt unter Ham-, Milch-, Äpfel-, Zitronen- und überschüssige Ascorbinsäure, sowie Ascorbylpalmitat; als Beispiele für geeignete Derivate von Carbonsäuren sind Salze oder Ester, wie z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl- oder -Alkenylester, zu nennen.
- 20 Die stabilisierenden Vitamine, Vitamin-Vorläufer und -Derivate sind vorzugsweise ausgewählt unter alpha-, beta- und gamma-Tocopherol, Tocotrienol und wasserlöslicheren Vitamin E-Derivaten, wie z.B. Vitamin-E-succinat oder -phosphat; Carotinoiden; Isoflavonen; Flavonoiden und anderen natürlich vorkommenden Polyphenolen, wie z.B. Quercetin, Epigallocatechin, Gallate, Ellagsäure und Ferulasäure.

25

Ein geeignetes stabilisierendes Naturstoffgemisch ist z.B. ein Rosmarinextrakt oder Grünteeextrakt, wie z.B. beschrieben in Martinez-Tome, M. et al., J. Food Prot. 2001, 64 (9):1412-9.

- 30 Stabilisierende hydroxy- oder alkoxy-aromatischen Verbindungen sind ausgewählt unter 6-Ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin (Ethoxyquin), t-Butylhydroxytoluol und t-Butylhydroxyanisol.

- 35 Erfindungsgemäß brauchbar sind auch Kombinationen aus zwei oder mehreren der oben genannten stabilisierenden Additive.

Weiterhin sind erfindungsgemäß, im Falle von möglichen optischen Isomerien, sämtliche stereoisomeren Formen, wie z.B. das L- oder das D-Isomere, aber auch Stereoisomerengemische, wie racemische Gemische, brauchbar.

5 Als Beispiele geeigneter funktionaler Derivate obiger Verbindungen können Salze genannt werden. Salze obiger Stabilisatoren sind insbesondere Alkali- und Erdalkalimetallsalze, wie z.B. Natrium- und Kaliumsalze.

10 Bevorzugte Additive aus obiger Auflistung sind S-haltige Spezies, wie insbesondere Cystein, N-Acetylcystein, Dihydroliponsäure, Glutathion oder Thioglykolat; und P-haltige Spezies, wie Hypophosphorige oder Phosphorige Säure; sowie Carbonsäuren, wie Ascorbinsäure oder deren Salze oder Ester.

Wie oben bereits ausgeführt, ist der stabilisierende Effekt auch bei Mischungen von Cholin-  
salzen (verschieden von Cholinascorbat) mit Ascorbinsäure und/oder Ascorbinsäuresalzen  
zu beobachten. Beispiele erfindungsgemäß geeigneter Cholinsalze umfassen: Cholinchlorid,  
Cholinbitartrat, Tricholincitrat, Bis-cholintartrat, Bis-cholinhydrogenphosphat, Cholinhydro-  
genphosphat, Bis-cholinhydrogencitrat, Cholindihydrogencitrat, Cholingluconat, Cholin salicy-  
lat, Cholin nicotinat, Cholin folat und Cholin carboxymethylcellulose.

20 Beispiele geeigneter Ascorbinsäuresalze sind Alkali- und Erdalkalimetallsalze, wie Natriumascorbat.

25 Derartige stabilisierte ascorbathaltige Cholin salzmischungen enthalten wenigstens eines der obigen Cholin salze in einem Anteil von etwa 1 – 50 Gew.-%, wie z. B. etwa 5 – 30 Gew.-% und die Ascorbinsäure bzw. dessen Salz in einem Anteil von etwa 2 – 70 Gew.-%, wie z. B. etwa 5 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. Der Stabilisator ist dabei in einem Anteil von 0,05 – 30 Mol-%, vorzugsweise 0,1 – 15 Mol-% oder 0,5 – 10 Mol-%, bezogen auf den molaren Gehalt an Cholin salz, enthalten.

30 Die erfindungsgemäßen stabilisierten Zusammensetzungen können in fester, geschmolzener oder flüssiger Form, als Lösung oder Dispersion vorliegen, wobei diese flüssigen Formen gegebenenfalls zusätzlich verkapselt, z. B. in Gelatinekapseln, vorliegen können.

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisier-  
ten, Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung, wobei man

- i) festes Cholinascorbat bzw. eine Mischung eines festen Cholinsalzes mit fester Ascorbinsäure und/oder festem Ascorbinsäuresalz mit einer wirksamen Menge eines stabilisierenden Zusatzes gemäß der obigen Definition in fester oder flüssiger Form vermischt; und die Mischung gegebenenfalls trocknet; oder
- 5 ii) in einer wässrigen, wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Lösung von Cholinascorbat oder von einer Mischung eines Cholinsalzes mit Ascorbinsäure und/oder einem Salz davon eine wirksame Menge eines stabilisierenden Zusatzes gemäß obiger Definition löst oder dispergiert; und die Lösung bzw. Dispersion gegebenenfalls zur Trockne einengt oder aus der Lösung die stabilisierte Zusammensetzung auskristallisiert; oder
- 10 iii) eine Schmelze oder unterkühlten Schmelze von Cholinascorbat oder von einer Mischung eines Cholinsalzes mit Ascorbinsäure und/oder einem Ascorbinsäuresalz mit einer wirksamen Menge wenigstens eines stabilisierenden Zusatzes gemäß obiger Definition vermischt und die Mischung gegebenenfalls verfestigt.
- 15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Stabilisators gemäß obiger Definition zur Verringerung der Verfärbungsneigung einer Zusammensetzung enthaltend Cholinascorbat oder eine ascorbathaltige Cholinsalzmischung.

- 20 Gegenstand der Erfindung sind außerdem Nahrungs- oder Futtermittel, welche neben üblichen Nahrungs- bzw. Futtermittelbestandteilen eine stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung gemäß obiger Definition in einem Anteil von etwa 0,001 bis 50 Gew.-%, wie z. B. 0,5 bis 40 Gew.-% oder 1 bis 20 Gew.-%, enthalten. Erfindungsgemäße Nahrungsmittel umfassen insbesondere auch Säuglingsnahrung.

- 25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel, welche neben üblichen Nahrungs- bzw. Futterergänzungsmittelbestandteilen eine stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung gemäß obiger Definition in einem Anteil von etwa 0,01 bis 99,9 Gew.-%, wie z. B. 0,5 bis 80 Gew.-% oder 5 bis 50 Gew.-%, enthalten.

- 30 Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel in fester, flüssiger oder pastöser Form, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem pharmazeutisch verträglichen Träger eine wirksame Menge, wie z.B. 0,1 bis 99,9 Gew.-%, wie z. B. 1 bis 80 Gew.-% oder 5 bis 60 Gew.-%, eines erfindungsgemäß stabilisierten Cholinascorbats enthalten.



Ein letzter Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung einer stabilisierten Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung gemäß obiger Definition zur Herstellung von Nahrungs- und Futtermitteln sowie Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln.

## 5 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Wie oben bereits ausgeführt, können sowohl feste, geschmolzene als auch flüssige Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzungen erfindungsgemäß vorteilhaft stabilisiert werden. Die zur Formulierung stabilisierter Zusammensetzungen erforderlichen Arbeitstechniken sind aus dem Stand der Technik an sich bekannt und z.B. beschrieben in Mollet, Formulierungstechnik, Verlag Wiley-VCH, Weinheim; oder Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Heidelberg.

### a) Herstellung flüssiger stabilisierter Cholinascorbat-Zusammensetzungen

Die vorliegende Erfindung ist in vorteilhafter Weise zur Stabilisierung aller Cholinascorbate anwendbar.

Hiezu kann man in an sich bekannter Weise Lösungen oder Dispersionen des Cholinascorbates in beliebigen wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Lösungsmittelsystemen herstellen. Der Cholinascorbat-Gehalt kann dabei im Bereich von etwa 0,01 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise etwa 10 bis 70 Gew.-%, der flüssigen Zusammensetzung betragen.

Den Stabilisator (fest oder flüssig, gegebenenfalls vorgelöst in gleicher Flüssigphase) gibt man zu der bereits vorbereiteten Cholinascorbat-Lösung oder -Dispersion hinzu und stellt eine homogene stabilisierte flüssige Mischung her, welche in dieser Form aufbewahrt oder sofort weiterverarbeitet werden kann.

### b) Herstellung stabilisierter Cholinascorbat-Schmelzen

Cholinascorbat lässt sich schmelzen. Es besteht somit die Möglichkeit, in eine Schmelze dieser Verbindung einen stabilisierenden Zusatz gemäß obiger Definition einzurühren und z.B. anschließend die Schmelze durch Abkühlen zu verfestigen. Der Stabilisator kann dabei ebenfalls in geschmolzenem, oder in festem Zustand oder als erwärmte Lösung oder Dispersion eingesetzt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, eine mit dem Stabilisator versehene Lösung einzudampfen, wobei man eine unterkühlte Schmelze erhält, die dann weiter

formuliert werden kann.

Der Cholinascorbat-Gehalt kann dabei im Bereich von etwa 0,01 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise etwa 50 bis 95 Gew.-%, der verfestigten Schmelze betragen.

5

c) Herstellung fester stabilisierter Cholinascorbat-Zusammensetzungen

Die vorliegende Erfindung ist weiterhin zur Stabilisierung fester, kristalliner oder amorpher Cholinascorbate geeignet.

10

Vorzugsweise setzt man vorliegende Erfindung zur Stabilisierung kristallinen Cholinascorbats ein. Ein bevorzugtes kristallines Cholinascorbat ist beispielsweise beschrieben in der älteren DE-A-101 090 73.

15

Das darin beschriebene Kristallisat zeigt als intensivste Linie im 2  $\Theta$ -Röntgen-Pulverdiffraktogramm im Bereich zwischen 3,40 und 4,70 Å eine Linie bei  $d = 3,80$  Å. Das kristalline Cholinascorbat weist außerdem ein Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei  $d = 3,80$  Å und  $d = 4,55$  Å von mindestens 0,5, bevorzugt mindestens 0,6, besonders bevorzugt von mindestens 0,7 sowie bei  $d = 3,80$  Å und  $d = 4,67$  Å von mindestens 0,4, bevorzugt

20

mindestens 0,5, besonders bevorzugt von mindestens 0,6 auf. Neben den Beugungslinien bei  $d = 3,80$ , 4,55 und 4,67 Å weist das Kristallisat weitere Linien bei  $d = 3,46$ , 3,78, 6,91, 8,49 und 10,29 Å auf.

25

Die Cholinascorbat-Kristalle weisen eine Reinheit von  $> 98\%$ , bevorzugt  $> 99\%$ , besonders bevorzugt  $> 99,5\%$  auf.

30

Die Herstellung dieses kristallinen Cholinascorbats erfolgt durch Umsetzung von Ascorbinsäure mit Trimethylamin und Ethylenoxid, wobei die Reaktion im Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $80^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt im Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $30^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird.

35

Das Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird. Der Wasseranteil im Lösungsmittel kann zwischen 0 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0 und 10 Gew.-% liegen.

Als wassermischbare Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel, wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale, geeignet. Bevorzugt verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10% wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet. Ganz besonders bevorzugt seien Methanol und Ethanol genannt.

Das Molverhältnis der Reaktionspartner Trimethylamin : Ascorbinsäure : Ethylenoxid liegt im Bereich von 0,9 – 1,1 : 0,9 – 1,1 : 0,9 – 2,0, bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,2, besonders bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,05.

Vorzugsweise erfolgt die Kristallisation von Cholinascorbat in einem der oben genannten, für die Reaktion verwendeten Lösungsmittel.

Es ist auch möglich, zunächst Trimethylamin und Ethylenoxid in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von –20°C bis 80°C, bevorzugt –10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C umzusetzen und diese Lösung anschließend durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Ascorbinsäure in Cholinascorbat zu überführen und dann auszukristallisieren.

Als weitere mögliche Herstellvariante lässt sich auch Cholinchlorid mit Natriumascorbat in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von –20°C bis 80°C, bevorzugt –10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C zu kristallinem Cholinascorbat umsetzen. Das dabei gebildete Natriumchlorid wird vor dem Auskristallisieren des Wertproduktes z.B. abfiltriert.

Das auf diese Weise hergestellte kristalline Cholinascorbat lässt sich durch Zugabe wenigstens eines erfindungsgemäßen Stabilisators in gewünschter Weise farbstabil halten.

Dazu wird das kristalline Cholinascorbat, gegebenenfalls nach Zerkleinern der angefallenen

Kristalle mit einer geeigneten Menge des festen oder flüssigen Stabilisators oder Stabilisatorgemisches vermischt, gegebenenfalls getrocknet, oder in andere feste Formen, wie z.B. Granulate, Pellets, Tabletten, weiterverarbeitet.

- 5 Die oben in den Abschnitten a), b) und c) beschriebenen Herstellungsverfahren für stabilisierte Cholinascorbat-Zusammensetzungen sind entsprechend übertragbar auf stabilisierte Mischungen von anderen Cholinsalzen mit Ascorbinsäure bzw. Ascorbinsäuresalzen.

- 10 d) Formulierungen, enthaltend stabilisiertes Cholinascorbat bzw. stabilisierte ascorbathaltige Cholinsalzmischungen

- 15 Erfindungsgemäße stabilisierte Zusammensetzungen finden ebenso wie herkömmliche Cholinpräparate Verwendung als Zusatz in Nahrungs- und Futtermitteln oder Zusatz in Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln, wie z.B. Multivitaminpräparaten. Das erfindungsgemäße stabilisierte Produkt kann dazu in der gewünschten Menge und in an sich bekannter Weise in herkömmliche Nahrungs- und Futtermittel bzw. Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln eingearbeitet werden. Die erfindungsgemäßen stabilisierten Zusammensetzungen können dabei je nach Verwendung in den unterschiedlichen, zweckmäßigen Anteilen enthalten sein.

- 20 Außerdem eignen sich die erfindungsgemäß stabilisierten Cholinascorbate zur Herstellung von Arzneimitteln, wie insbesondere von Präparaten zur Behandlung und/oder Prävention von Leberzirrhose oder anderen Lebererkrankungen. Weiterhin sind als potentielle Anwendungsgebiete zu nennen: die Verbesserung der kognitiven Funktionen; Behandlung und/oder Prävention verschiedener Formen von Demenz oder der Alzheimer-Krankheit; so-  
25 wie anderer neurodegenerativer Erkrankungen; und die Senkung von Plasma-Homocystein-Spiegeln und der damit verbundenen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen.

Nahrungsergänzungsmittel sind ebenfalls zu dem erfindungsgemäßen Zweck einsetzbar.

- 30 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres sind in an sich bekannter Weise herstellbar. So wird das stabilisierte Cholinascorbat gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht, die einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten mit wenigstens einem erfindungsgemäßen stabilisierten Cholinascorbat und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen umfassen. Diese Zusammensetzungen  
35 können beispielsweise auf oralem, rektalem, transdermale, sublinguale, buccale, sub-

kutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden.

Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Filmtabletten, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Inhibitoren verwendet werden. Ferner können auch Liposomen, Mikrosphären oder Polymermatrices zur Anwendung kommen.

Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden erfindungsgemäße stabilisierte Cholinascorbate gewöhnlich mit einem Exzipienten vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen.

Zu geeigneten Exzipienten gehören beispielsweise Lactose, Dextrose, Succrose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Traganth, Gelantine, hochdisperses Siliziumdioxid Calciumsilikat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon und dessen Derivate, Cellulose und dessen Derivate, Wasser, Alkohol-Wasser-Mischungen, Sirup und Methylcellulose. Ferner können die Formulierungen pharmazeutisch akzeptable Träger oder übliche Hilfsstoffe, wie Gleitmittel, beispielsweise Talg, Magnesiumstearat, Öle pflanzlichen Ursprungs und Mineralöl; Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel, wie Methyl- und Propylhydroxybenzoate; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien; Suppositorien Grundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Fließregulierungsmittel, Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle umfassen. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, oder Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer

Verlag, Heidelberg dargestellt ist. Die Exzipienten können einzeln oder im Gemisch eingesetzt werden.

5 Die vorliegende Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert.

**Beispiel 1:**

**Bestimmung der Stabilität von Cholinverbindungen in Lösung**

- 10 Festes Cholinascorbat wird zunächst in an sich bekannter Weise gemäß DE-A-101 090 73 hergestellt. 0,2 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,2 mol Ascorbinsäure versetzt. In diese Mischung wurden 0,2 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0–5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, 15 mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle in einer Ausbeute von 80% mit einem Schmelzpunkt zwischen 123,5° und 124,4°C. Mittels Elementaranalyse, <sup>13</sup>C–NMR–Spektroskopie und Einkristallstrukturanalyse wurde das Kristallisat als Cholinascorbat (wasserfrei) charakterisiert.
- 20 Eine 50%ige Lösung dieses Cholinascorbats (Schmelzpunkt 123 - 124°C) in Methanol wird mehrere Stunden bei Rückfluss (65 °C) in Luftatmosphäre gerührt. Bei Versuchsbeginn sowie nach verschiedenen Reaktionszeiten bestimmt man den Verfärbungsgrad anhand der Farbzahl nach Gardner (DIN-ISO 4630) bzw. Hazen (DIN-ISO 6271).
- 25 In analoger Weise werden 50 %ige methanolische Lösungen von L(+)-Ascorbinsäure, Natriumascorbat, und Cholinbitartrat untersucht. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Substanz	Reaktionszeit [h]	Farbzahl	
		Gardner	Hazen
Cholinascorbat Ohne Additiv	0	0,1	28
	1	1,9	305
	2	3,5	758
	7	6,3	>1000
L-(+)-Ascorbinsäure ohne Additiv	0	0,1	27
	1	0,1	31
	7	0,1	29
Natriumascorbat ohne Additiv	0	0,1	26
	1	0,1	28
	7	0,1	31
Cholinbitartrat ohne Additiv	0	0,1	27
	1	0,1	30
	7	0,1	28

- 5 Die Versuchsergebnisse verdeutlichen die überraschend hohe Instabilität von nichtstabilisiertem Cholinascorbat im Vergleich zu anderen Cholinverbindungen bzw. Ascorbinsäure, deren Instabilität bereits bekannt war.

#### 10 Beispiel 2:

##### Herstellung einer stabilisierten Cholinascorbat-Lösung

Eine 50%ige Lösung von Cholinascorbat (Schmelzpunkt 123 - 124°C) in Methanol, hergestellt wie in Beispiel 1, wird ohne bzw. mit einem Gewichtsprozent verschiedener stabilisierender Additive mehrere Stunden bei Rückfluss (65 °C) in Luftatmosphäre gerührt. Der stabilisierende Effekt des jeweiligen Additivs wird über die Bestimmung der Farbzahl, wie in Beispiel 1 beschrieben, beobachtet.

- 20 In folgender Tabelle 2 sind neben Additiv und Reaktionszeit die Farbzahlen nach Gardner und Hazen in Abhängigkeit von der Zeit als Beleg für den stabilisierenden Effekt des jeweiligen Additivs aufgeführt.

Tabelle 2

Cholinascorbat stabilisiert mit Additiv [1Gew.-%]	Reaktionszeit [h]	Farbzahl	
		Gardner	Hazen
ohne Additiv (Vergleich)	0	0,1	28
	1	1,9	305
	2	3,5	758
	7	6,3	>1000
Cystein	0	0,1	33
	1	0,1	29
	4	0,1	35
	7	0,1	27
Natriumdithionit	0	0,5	90
	1	0,1	29
	7	0,1	33
Thioglykolsäure	0	0,1	28
	1	0,1	30
	7	0,1	33
Dihydro-Liponsäure	0	0,1	30
	1	0,2	50
	4	0,2	53
	7	0,2	48
Liponsäure	0	0,2	51
	1	1,0	182
	7	4,4	960
Glutathion	0	0,1	31
	1	0,2	63
	4	0,4	122
	7	0,6	185
N-Acetyl-Cystein	0	0,1	30
	1	0,3	72
	4	0,9	162
	7	1,7	285
Harnsäure	0	0,1	26
	1	0,3	68
	3	0,9	162
	5	1,4	237
	7	1,9	310
Phenylboronsäure	0	0,1	31
	1	0,6	193
	4	2,7	589
	7	4,4	975
Hypophosphorige Säure	0	0,1	30
	1	0,2	58
	4	0,6	128
	7	1,2	274
Phosphorige Säure	0	0,1	30
	1	0,2	122
	4	0,7	163
	7	1,4	299



Die Daten obiger Tabelle 2 belegen den erfindungsgemäßen, völlig überraschenden Befund, dass Cholinascorbat trotz seiner extrem starken Verfärbungsneigung durch Zugabe geringer Mengen geeigneter Stabilisatoren in vorteilhafter Weise stabilisiert werden kann.

#### **Beispiel 3:**

##### **Herstellung eines festen stabilisierten Cholinascorbats**

Cholinascorbat wird in eine wässrige Lösung überführt, mit einem erfindungsgemäßen Stabilisator versetzt und eingeengt (Vakuum, T= 70-80 °C). Nach dem Abkühlen kristallisiert das stabilisierte Produkt aus.

#### **Beispiel 4:**

##### **Stabilisierung von Cholinsalz/Ascorbinsäure-Mischungen durch Additive**

In den folgenden Untersuchungen wurde die Stabilisator-Wirkung auf verschiedene Cholin-salz/Ascorbinsäure-Mischungen untersucht. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Versuche erfolgten unter den folgenden Bedingungen: 10%ige Lösungen in Wasser/Methanol (1:1) – 7 h bei 65 °C.

Tabelle 3

Substanz	Farbzahl	
	Gardner	Hazen
<b>ohne Additiv</b>		
Cholinascorbat	6,3	> 1000
L-Ascorbinsäure	0,1	27
Natriumascorbat	0,1	31
Cholinchlorid	0,1	35
Cholinbitartrat	0,1	32
<b>Cholin-Mischungen – ohne Additiv</b>		
Ascorbinsäure/Cholinchlorid	4,4	975
Natriumascorbat/Cholinchlorid	6,1	> 1000
Ascorbinsäure/Cholinbitartrat	2,0	320
Natriumascorbat/Cholinbitartrat	5,1	> 1000
<b>Cholin-Mischungen mit 1 % Cys</b>		
Ascorbinsäure/Cholinchlorid	0,1	33
Natriumascorbat/Cholinchlorid	0,1	45
Ascorbinsäure/Cholinbitartrat	0,1	28
Natriumascorbat/Cholinbitartrat	0,1	36
Cholinascorbat	0,1	27

- 5 Wie man den Farbzahlwerten überraschend entnehmen kann, werden durch den Stabilisator nicht nur Cholinascorbat sondern auch Mischungen anderer Cholinsalze mit Ascorbinsäure deutlich farbstabiler.

#### Beispiel 5:

#### Formulierungsbeispiel - Multivitamin-tablette

10

Eine Multivitamin-tablette folgender Zusammensetzung:

15	β-Carotin	5	mg
	Vitamin E	10	mg
	Vitamin C	60	mg

	Vitamin D	1,2	mcg
	Thiamin	1,4	mg
	Riboflavin	1,6	mg
	Pyridoxin HCl	2,2	mg
5	Vitamin B <sub>12</sub>	1	mcg
	Niacin	18	mg
	Pantothensäure	6	mg
	Folsäure	200	mcg
	Biotin	150	mcg
10	stabilisiertes Cholinascorbat	150	mg
	Magnesium	100	mg
	Zink	15	mg
	Mangan	2,5	mg
	Selen	62	mcg

wird in an sich bekannter Weise unter Verwendung üblicher, dem Fachmann bekannter Formulierungshilfsmittel in an sich bekannter Weise hergestellt.

#### Beispiel 6:

#### 20 Formulierungsbeispiel – B-Gruppen-Vitamintablette

Eine Vitamintablette folgender Zusammensetzung:

	Vitamin C	500	mg
25	Thiamin	100	mg
	Riboflavin	100	mg
	Vitamin B <sub>6</sub>	100	mg
	Vitamin B <sub>12</sub>	500	mcg
	Niacin	100	mg
30	Pantothensäure	100	mg
	Folsäure	400	mcg
	Biotin	50	mcg
	stabilisiertes Cholinascorbat	500	mg

35 wird in an sich bekannter Weise unter Verwendung üblicher, dem Fachmann bekannter Formulierungshilfsmittel in an sich bekannter Weise hergestellt.

Patentansprüche

- 5 1. Stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine wirksame Menge eines die Verfärbungsneigung der Zusammensetzung verringernden Zusatzes enthält.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Zusatz wenigstens einen Stabilisator umfasst, der bewirkt, dass eine 50 Gew.-% ige methanolische Lösung von Cholinascorbat oder einer ascorbathaltigen Cholinsalzmischung in Gegenwart des Stabilisators unter Standardbedingungen
- 15 i) eine Farbzahl nach Gardner von  $< 6,3$  und/oder  
ii) eine Farbzahl nach Hazen von  $< 1000$  aufweist.
- 20 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Zusatz wenigstens einen Stabilisator umfasst, der bewirkt, daß eine 10 Gew.-%ige wässrig-methanolische Lösung von Cholinascorbat oder einer ascorbathaltigen Cholinsalzmischung in Gegenwart des Stabilisators unter Standardbedingungen
- 25 i) eine Farbzahl nach Gardner von  $< 2,0$  und/oder  
ii) eine Farbzahl nach Hazen von  $< 300$  aufweist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator in einem Anteil von etwa 0,05 bis 30 Mol-%, bezogen auf den molaren Gehalt an Cholinascorbat bzw. Cholinsalz, enthalten ist.
- 30 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator ausgewählt ist unter schwefelhaltigen, phosphorhaltigen oder borhaltigen Verbindungen; Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten; Vitaminen und Vitamin-Vorläufern und -Derivaten; Naturstoffgemischen; hydroxy- oder alkoxyaromatischen Verbindungen; oder Gemischen davon.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) der schwefelhaltige Stabilisator ausgewählt ist unter Cystein, Cystin, N-Acetylcystein, Thioglycolat, Glutathion, Dihydroliponsäure, Liponsäure, Natriumdithionit, Methionin und Thiohamstoff;
  - b) der phosphorhaltige Stabilisator ausgewählt ist unter Phosphoriger und Hypophosphoriger Säure;
  - c) der borhaltige Stabilisator Phenylboronsäure ist;
  - d) die Carbonsäuren und Carbonsäurederivate ausgewählt sind unter Harn-, Milch-, Äpfel-, Citronen- und überschüssige Ascorbinsäure; sowie Ascorbylpalmitat;
  - e) die Vitamine, Vitamin-Vorläufer und -Derivate ausgewählt sind unter alpha-, beta- und gamma-Tocopherol, Tocotrienol und wasserlöslicheren Vitamin E-Derivaten; Carotinoiden; Isoflavonen; Flavonoiden und anderen natürlich vorkommenden Polyphenolen;
  - f) das Naturstoffgemisch ein Rosmarinextrakt ist; und
  - g) die hydroxy- oder alkoxy-aromatischen Verbindungen ausgewählt sind unter 6-Ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin (Ethoxyquin), t-Butylhydroxytoluol und t-Butylhydroxyanisol;
- oder der Stabilisator ein funktionales, stabilisierend wirkendes Derivat einer der obigen Verbindungen ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in fester oder flüssiger Form, als Lösung, Dispersion oder Schmelze, gegebenenfalls zusätzlich verkapselt, vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer stabilisiertes Cholinascorbat enthaltenden Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man
- i) festes Cholinascorbat bzw. eine Mischung eines festen Cholinsalzes mit fester Ascorbinsäure und/oder festem Ascorbinsäuresalz mit einer wirksamen Menge wenigstens eines stabilisierenden Zusatzes gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 6 in fester oder flüssiger Form vermischt; und die Mischung gegebenenfalls trocknet;

- 5           ii)       in einer wässrigen, wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Lösung von Cholinascorbat oder von einer Mischung eines Cholinsalzes mit Ascorbinsäure und/oder einem Salz davon eine wirksame Menge wenigstens eines stabilisierenden Zusatzes gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 6 löst oder dispergiert; und die Lösung bzw. Dispersion gegebenenfalls zur Trockne einengt oder aus der Lösung die stabilisierte Zusammensetzung auskristallisiert; oder
- 10          iii)       eine Schmelze oder unterkühlte Schmelze von Cholinascorbat oder von einer Mischung eines Cholinsalzes mit Ascorbinsäure und/oder einem Ascorbinsäuresalz mit einer wirksamen Menge wenigstens eines stabilisierenden Zusatzes gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 6 vermischt und die Mischung gegebenenfalls verfestigt.
- 15          9.       Verwendung eines Stabilisators gemäß der Definition in einem der Ansprüche 2 bis 6 zur Verringerung der Verfärbungsneigung einer Zusammensetzung, enthaltend Cholinascorbat oder eine ascorbathaltige Cholinsalzmischung.
- 20          10.       Nahrungs- oder Futtermittel, dadurch gekennzeichnet, dass es neben üblichen Nahrungs- bzw. Futtermittelbestandteilen eine stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 6 in einem Anteil von etwa 0,001 bis 50 Gew.-% enthält.
- 25          11.       Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass es neben üblichen Nahrungs- bzw. Futterergänzungsmittelbestandteilen eine stabilisierte Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung gemäß der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 6 in einem Anteil von etwa 0,01 bis 99,9 Gew.-% enthält.
- 30          12.       Arzneimittel in fester, flüssiger oder pastöser Form, dadurch gekennzeichnet, dass es in einem pharmazeutisch verträglichen Träger eine wirksame Menge eines stabilisierten Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 enthält.

13. Verwendung einer stabilisierten Cholinascorbat enthaltende Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von Nahrungs- und Futtermitteln sowie Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln, oder Arzneimitteln.

THIS PAGE BLANK (USPTO)